



TITLE:

Early Development of Resident Macrophages
in the Mouse Cochlea Depends on Yolk Sac
Hematopoiesis(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kishimoto, Ippei

CITATION:

Kishimoto, Ippei. Early Development of Resident Macrophages in the Mouse Cochlea
Depends on Yolk Sac Hematopoiesis. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22324>

RIGHT:

京都大学	博 士（ 医 学 ）	氏 名	岸 本 逸 平
論文題目	Early Development of Resident Macrophages in the Mouse Cochlea Depends on Yolk Sac Hematopoiesis (マウス蝸牛における組織マクロファージの初期発達は卵黄嚢での造血に依存する)		
(論文内容の要旨)			
<p>音受容器である蝸牛はリンパ組織を持たず、また組織内の IgG 濃度も低いことから、従来は脳や眼球とともに免疫学的に特異な器官であるとされてきた。しかし近年の研究により蝸牛にも常在することが明らかにされた組織マクロファージは、蝸牛の免疫機構において重要な役割を有する可能性が示唆されている。組織マクロファージは全身の各組織に常在し、各組織での恒常性維持と炎症反応において中心的な役割を果たすが、卵黄嚢、胎児肝、骨髄などの由来臓器については各組織に特異的な様式を示し、また同一組織内でも由来や局在、機能の異なる複数のマクロファージ亜集団が存在することが報告されている。しかし蝸牛組織マクロファージについては、その発生や由来臓器、機能などを含め多くのことが不明である。本研究においては、マウス蝸牛における組織マクロファージの胎生期からの発生と由来臓器についての検討を行った。</p> <p>まず蝸牛の組織マクロファージの出現時期を明らかにするために胎生 9.5 日から生後 21 日までのマウス蝸牛でのマクロファージの組織内分布を検討した。マウス蝸牛において Iba1 陽性の組織マクロファージは、胎生 10.5 日に内耳の原基である耳胞周囲に初めて出現し、以後発生段階の進行に伴って蝸牛内での分布領域や分布密度を変化させながら、最終的にラセン神経節・ラセン靱帯・血管条を含めた蝸牛全域に分布することが明らかとなった。次に局所増殖能については Ki67 や pHH3 を発現するマクロファージが一定の割合で存在することが示され、蝸牛組織マクロファージが局所増殖により組織内で維持されることが示唆された。また Sox10-IRES-VENUS マウスにおいて、蝸牛組織マクロファージはいずれも Sox10 の発現を認めず、蝸牛組織マクロファージは神経堤由来の細胞集団とは独立した由来であることが示された。さらに卵黄嚢由来のマクロファージの分化・増殖を促すとされている Csf1 受容体 (Csf1r)を欠損した遺伝子改変マウスの蝸牛では、CD11b 陽性のマクロファージ前駆細胞は野生型マウスと同等に認められたものの、Iba1 陽性マクロファージの数は著しく減少していたことから胎生期の蝸牛組織マクロファージには、卵黄嚢を由来とする Csf1r 依存性のマクロファージと、胎児肝を由来とすると考えられる Csf1r 非依存性のマクロファージが存在する可能性が示された。前者は主にラセン神経節やラセン靱帯に分布し、後者は蝸牛軸の間質や外リンパ腔内側壁に分布することが示された。</p> <p>本研究において明らかにされた蝸牛組織マクロファージの発生学的由来や組織内分布は、蝸牛組織マクロファージの機能を解明する研究の起点となる。先天性サイトメガロウイルス感染をはじめとする感染性の先天性難聴は、毎年多くの重度難聴児を生み出しているが、その詳細な病態生理は不明であり、根本的治療も存在しない。胎生期における蝸牛の免疫機構の理解により、感染性の先天性難聴を含めた内耳疾患における組織マクロファージを標的とした治療にもつながる可能性がある。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>蝸牛は免疫学的に特異な器官であるとされてきたが、近年の研究により、蝸牛組織マクロファージは蝸牛の免疫機構において重要な役割を有する可能性が示唆されている。組織マクロファージは全身の各組織での恒常性維持と炎症反応において中心的な役割を果たすが、蝸牛組織マクロファージについては、その発生や由来臓器、機能などを含め多くのことが不明である。本研究においては、マウス蝸牛における組織マクロファージの胎生期からの発生と由来臓器についての検討を行った。マウス蝸牛において Iba1 陽性の組織マクロファージは、胎生 10.5 日に耳胞周囲に初めて出現し、以後発生段階の進行に伴って蝸牛内での分布領域や分布密度を変化させながら、蝸牛全域に分布することがわかった。また Ki67 や pHH3 を発現するマクロファージが一定の割合で存在し、蝸牛組織マクロファージが局所増殖により組織内で維持されることが示唆された。さらに卵黄嚢由来のマクロファージの分化・増殖を促すとされている Csf1 受容体 (Csf1r)を欠損した遺伝子改変マウスの蝸牛では、CD11b 陽性のマクロファージ前駆細胞は野生型マウスと同等に認められたものの、Iba1 陽性マクロファージの数は著減していたことから、胎生期の蝸牛組織マクロファージには、卵黄嚢を由来とする Csf1r 依存性のマクロファージと、胎児肝を由来とすると考えられる Csf1r 非依存性のマクロファージが存在する可能性が示された。</p> <p>以上の研究は、蝸牛組織マクロファージの発生学的由来や組織内分布の解明に貢献し、蝸牛組織マクロファージの機能解明に向けての研究基盤の構築に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 2 月 10 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			